INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº87

BUSCA REALIZADA EM 5 DE AGOSTO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

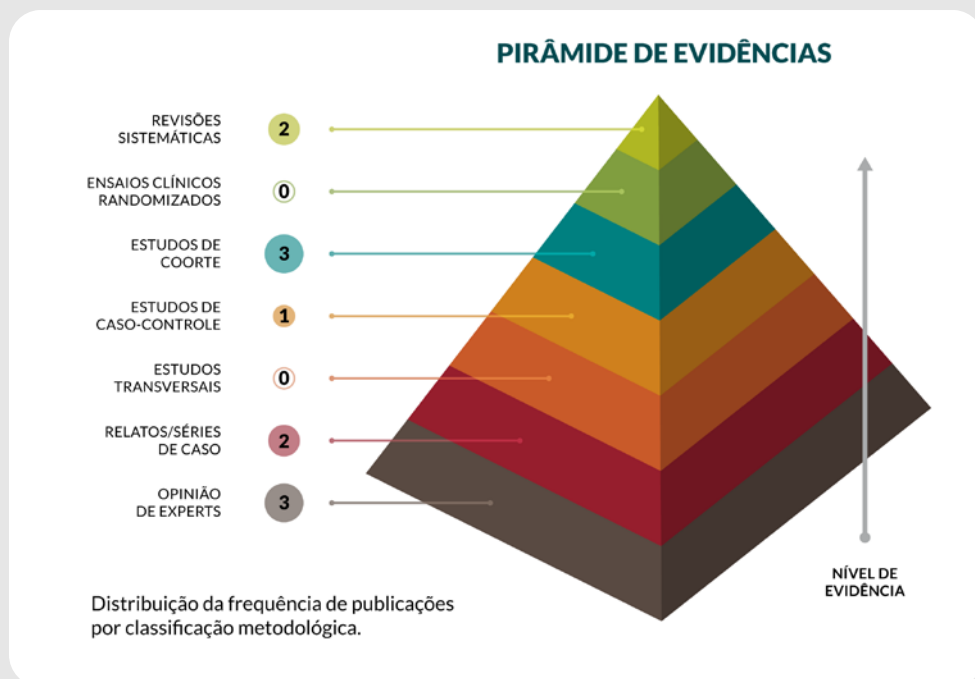
*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 11 ARTIGOS E 6 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

DISQUE SAÚDE 136

SUMÁRIO

PLASMA CONVALESCENTE, ANTICORPOS MONICLONAIS, INTERFERON, CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS, IMUNOGLOBULINA

REVISÃO SISTEMÁTICA\ *IRÃ*

Esta revisão sistemática teve como objetivo descrever todos os estudos publicados sobre imunoterapias para tratamento de pacientes com COVID-19. A busca por ensaios clínicos foi realizada nas bases PubMed, Scopus, Medline e EMBASE, Clinical Trials.gov, clinictrialsregister.eu e chictr.org. A seleção e extração dos dados foram realizadas por pares. Os critérios de inclusão foram: estudos que incluíram pacientes com COVID-19 sem restrições quanto à idade, sexo e etnia dos pacientes e estudos com grupo intervenção sendo agentes de imunoterapia isoladamente ou em combinação com outros medicamentos, incluindo agentes antivirais, corticosteroides e antibióticos. De 80 estudos identificados, 24 estudos forneceram dados de desfechos clínicos sobre o uso de imunoterapias para o tratamento de pacientes com COVID-19, incluindo terapia com plasma convalescente (33 pacientes), anticorpos monoclonais (55 pacientes), interferon (31 pacientes) , terapia com células-tronco mesenquimais (8 pacientes) e imunoglobulina (63 pacientes). Parece que a terapia com plasma convalescente (PC) poderia ser usada em pacientes recém-infectados com COVID-19 para melhorar a resposta imune, provavelmente por meio da neutralização do vírus, suprimindo a viremia e a depuração viral. Não foram observados efeitos adversos em todos os pacientes. Além disso, a terapia com PC pode ser mais eficaz se administrada no estágio inicial da doença. A imunoterapia usando anticorpos monoclonais está progredindo para tratar pacientes com COVID-19. Até agora, a maioria dos ensaios clínicos foi realizada em tocilizumabe (TCZ). No entanto, um estudo relatou bons resultados no tratamento de pacientes com Eculizumab, um anticorpo monoclonal humanizado contra a proteína C5 do complemento. A terapia com citocinas também é outra abordagem para o tratamento de pacientes com COVID-19. Após o tratamento dos pacientes com COVID-19 com IFN-I, juntamente com outros cuidados padrão, foram observados resultados favoráveis devido à melhora da resposta antiviral. O uso de imunoglobulina intravenosa (IVIg) para o tratamento da COVID-19 foi realizado apenas em um pequeno número de pacientes. Bons resultados foram observados após o tratamento com IVIg em combinação com outros medicamentos antivirais padrão. Embora o papel da IVIg em pacientes com COVID-19 exija mais investigações, parece que essa abordagem tem efeitos promissores, se administrada no estágio inicial da doença. A terapia das células-tronco mesenquimais (CTMs) contra COVID-19 também pode ser uma abordagem promissora. No entanto, a dose celular apropriada, a concentração celular e a taxa de infusão celular devem ser determinadas para maximizar a eficácia e a segurança.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 5 de 16 critérios listados, sendo três deles não aplicáveis, pois não foi realizada metanálise. Foram limitações do estudo: a pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão desta revisão não incluíram os componentes do acrônimo PICO; não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão; não há lista de estudos excluídos nem justificativas para possíveis exclusões; não foi avaliado o risco de viés dos estudos incluídos; não há informação sobre as fontes de financiamento dos estudos incluídos; e não há nenhum relato sobre se foi observada alguma heterogeneidade. No detalhamento dos estudos incluídos, não há informações sobre as posologias utilizadas para cada terapêutica e o tamanho amostral dos mesmos foi pequeno.

ANTIVIRAIS, GLICOCORTICOIDES, ANTIBIÓTICOS E IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE\ *CHINA*

Considerando a escassez de evidências sobre o tratamento adequado para pacientes com COVID-19, os autores desta revisão sistemática avaliaram o impacto da terapia medicamentosa com agentes antivirais, glicocorticoides, antibióticos e imunoglobulina intravenosa sobre o risco de morte de pacientes com COVID-19. Para isto, os pesquisadores fizeram uma busca de artigos em quatro bases de dados, além de incluírem individualmente artigos relevantes encontrados por meio do Google e também de plataformas pré-print. Após a definição dos critérios de elegibilidade e de exclusão, os quais estão descritos no artigo, os autores chegaram a um final de 6 estudos, dos quais foram extraídos os dados da farmacoterapia utilizada e dos desfechos clínicos de 1142 pacientes. Desses, cinco foram observacionais e delineados retrospectivamente e um foi um ensaio clínico controlado e randomizado. A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada e, como resultado, todos os estudos retrospectivos tiveram um alto risco de viés de seleção em relação ao recebimento ou não de uma intervenção medicamentosa específica. Já qualidade do ensaio clínico randomizado foi alta, com 6 pontos de acordo com a escala de Jadad. Entre os cinco estudos retrospectivos, dois relataram informações detalhadas sobre o uso de agentes antivirais (oseltamivir, ganciclovir, lopinavir/ritonavir). Os resultados agrupados dos cinco estudos retrospectivos revelaram que agentes antivirais podem contribuir para o benefício da sobrevida de pacientes com COVID-19 (OR 0,42, IC 95%, 0,17–0,99, p = 0,048, I^2 = 82,8%). Entretanto, o estudo controlado randomizado, o qual usou apenas lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg, VO, por 14 dias) como agente antiviral, não encontrou efeito desses sobre a mortalidade (RR 0,77; IC 95%, 0,45–1,30; p = 0,33). Cinco estudos retrospectivos relataram o uso de glicocorticoides, e apenas um estudo concentrou-se no efeito da metilprednisolona na mortalidade. Os resultados agrupados demonstraram que o uso de glicocorticoides estava associado a um risco aumentado de morte (OR 2,43, IC 95%, 1,44–4,10, p = 0,001, I^2 = 61,9%). Embora o estudo controlado randomizado tenha sido o único que relatou o tempo entre o início da doença e a terapia com glicocorticoides [13 dias (IQR 11–17)] e a duração da terapia com glicocorticoides [6 dias (IQR 3–11)], o mesmo não relatou a associação entre o uso de glicocorticoides e mortalidade. Dentre os estudos

retrospectivos, a intervenção com antibióticos (não especificados) não afetou significativamente a mortalidade (OR 1,13, IC 95%, 0,67–1,89, *p* = 0,64, I² = 0%). O estudo controlado randomizado não relatou a associação do uso de antibióticos e mortalidade. No que tange à imunoglobulina intravenosa, os quatro estudos retrospectivos que a utilizaram revelaram efeitos não significativos do uso dessa terapia na mortalidade (OR 2,66, IC 95%, 0,72–9,89, *p* = 0,14, I² = 93,1%). Concluindo, as evidências atuais indicaram um provável benefício de sobrevivência do uso de agentes antivirais e um efeito prejudicial do uso de glicocorticoides em pacientes com COVID-19. Ademais, nenhum tratamento com antibióticos ou uso de imunoglobulina intravenosa foi associado ao benefício de sobrevida em pacientes com COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 13 de 16 critérios listados. As limitações do estudo foram: a pergunta da pesquisa e os critérios de inclusão desta revisão não incluíram todos os componentes do acrônimo PICO; não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão; não há lista de estudos excluídos nem justificativas para possíveis exclusões; os autores da revisão não avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise. No detalhamento dos estudos incluídos, não há informações sobre as posologias utilizadas para cada medicamento. Além disso, o número de estudos incluídos fora pequeno, sendo a maioria deles observacionais e retrospectivos, os quais possuem um alto risco de viés.

AZITROMICINA E HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA\ *FRANÇA*

Este estudo teve como objetivo avaliar como os cuidados médicos (oxigenoterapia, agentes anti-infecciosos, tomografia computadorizada pulmonar) podem impactar de forma desfavorável (internação em UTI e/ou morte) nos resultados de pacientes hospitalizados por COVID-19. Foram incluídos 132 pacientes com idade média de 59 anos (± 16,3 anos). O PCR médio foi de 84,0 ± 71,1 mg/L, 46% tiveram uma contagem de linfócitos < 1000/mm³. Doze pacientes foram tratados com lopinavir/ritonavir (L/R) e categorizados no grupo sem tratamento, pois os autores consideraram que este medicamento não demonstrou nenhum benefício na COVID-19, 28 com azitromicina (AZI), e 52 receberam AZI combinada com hidroxicloroquina (AZI + HCQ). Os grupos foram divididos entre dois períodos, antes e depois do estabelecimento de diretrizes de tratamento, e os resultados foram comparados entre os grupos. AZI+HCQ foram administrados com uma dose de 800 mg/dia no 1º dia, seguida de uma dose de manutenção de 400 mg/dia até 600 mg/dia (IMC > 30)/10 dias, e 500 mg de AZI no 1º dia, seguidos de 250 mg/4 dias. Houve diminuição significativa de pacientes admitidos em UTI, de 43% para 12% (*p* < 0,0001). A tomografia computadorizada pulmonar foi significativamente mais realizada (de 50% a 90%, *p* < 0,0001), assim como a dependência de oxigênio (53% *vs.* 80%, *p* = 0,001) e prescrição de AZI+HCQ (de 25% a 76%, *p* < 0,0001) foram maiores ao longo do tempo. Análises multivariadas mostraram uma redução do resultado desfavorável em pacientes recebendo

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

AZI+HCQ (HR = 0,45; IC 95%: 0,21–0,97; p = 0,04), especialmente entre os indivíduos com contagem de linfócitos ≥ 1000/mm³ ou PCR ≥ 100 mg/L. Um paciente apresentou um evento adverso (intervalo QT prolongado) que levou à descontinuação do HCQ em 48 horas, mantendo apenas AZI. Os autores concluíram que houve diminuição significativa de admissão na UTI ao longo do tempo, e que essa redução provavelmente estaria relacionada a múltiplos fatores, dentre eles uma melhor indicação de tomografia computadorizada pulmonar, oxigenoterapia e prescrição adequada de agentes anti-infecciosos.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o estudo atendeu 9 de 11 critérios. Não foi possível avaliar se a confirmação laboratorial foi medida de maneira semelhante entre os grupos, uma vez que 5% foram confirmados por achados de imagem e sintomas compatíveis. Os pacientes foram acompanhados por até 30 dias e alguns casos podem ter morrido ou permanecido internados por período superior ao do estudo. Os autores reconheceram que o objetivo do estudo não foi avaliar o efeito do AZI e HCQ no prognóstico, mas avaliar todos os fatores que poderiam ter impactado nos desfechos. Os resultados sugerem que a AZI ± HCQ pode ter impactado de forma positiva uma subpopulação de pacientes com contagem de linfócitos ≥ 1000/mm³ ou PCR ≥ 100 mg/L, levantando a questão do momento ideal destas intervenções. Portanto, os resultados benéficos entre os dois períodos analisados são o produto de diversas intervenções nos pacientes estudados.

CORTICOSTEROIDES, OSELTAMIVIR, ARBIDOL

COORTE RETROSPECTIVA\ *CHINA*

O objetivo deste trabalho foi descrever as características epidemiológicas e clínicas de pacientes com COVID-19 na cidade de Tianmen, China, e analisar a evolução da doença de acordo com os tratamentos com corticosteroides, oseltamivir, arbidol e o momento do suporte médico-hospitalar. Foram incluídos 183 pacientes internados com COVID-19 admitidos entre 18 de janeiro de 2020 e 9 de fevereiro de 2020. Foram comparados os dados epidemiológicos, clínicos, radiológicos, laboratoriais e de tratamento entre pacientes com depuração precoce e tardia do RNA viral. O modelo de regressão multivariada de cox foi utilizado para investigar variáveis associadas ao derramamento viral prolongado. A idade mediana foi de 49,0 anos (IQR 39,0–55,0), variando de 24 a 83 anos e 114 (62,3%) pacientes eram do sexo masculino. Os sintomas autorreferidos mais comuns na admissão foram febre e tosse, seguidos de produção de escarro, dispneia e fadiga. Todos os pacientes tiveram pelo menos um resultado positivo na TC torácica durante todo o curso da doença. 103 (56,3%) pacientes apresentaram infiltração pulmonar em 5 lobos no estágio mais grave da doença. Todos os pacientes receberam terapia antiviral, incluindo arbidol (173, 94,5%), interferon α (162, 88,5%), lopinavir/ritonavir (159, 86,9%), oseltamivir (117, 63,9%) e ribavirina (6, 3,3%), 137 (74,9%) pacientes receberam antibióticos. Corticosteroide e imunoglobulina foram utilizados em 70 (38,3%) e 31 (16,9%) pacientes, respectivamente. O tratamento com corticosteroide foi definido como a administração de uma dose média equivalente a ≥ 20 mg de metilprednisolona por dia. A dose dos outros medicamentos não foi informada. O suporte de oxigênio foi necessário em 169 (92,3%) pacientes, sendo a cânula nasal

(139, 76,0%) a mais comum. A ventilação mecânica foi aplicada em 11 (6,0%) pacientes, incluindo 4 (2,2%) pacientes com VMI. O tempo desde o início da doença até a admissão (HR = 0,829, $p < 0,001$) e administração de corticosteroide (HR = 0,496, $p = 0,002$), arbidol (HR = 2,605, $p = 0,008$) e oseltamivir (HR = 0,416, $p < 0,001$) foram independentemente associados à duração do da depuração viral. Os autores concluem que os sintomas dos pacientes de Tianmen com COVID-19 foram relativamente leves comparados ao que se observou nos pacientes de Wuhan. Nesses pacientes, o tratamento deve ser iniciado o mais cedo possível, mas o corticosteroide e o oseltamivir devem ser usados com cautela. Além disso, devem ser realizados ensaios clínicos sobre o arbidol para demonstrar sua eficácia, uma vez que se relaciona de forma independente com a redução da depuração viral.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o artigo contempla 9 de 11 critérios. Embora sejam mencionadas algumas limitações do artigo, como a coleta de dados de forma retrospectiva, os autores não apresentam todos os fatores de confusão do estudo e, tampouco exploram possibilidades de correção desses fatores. Apenas mencionam a necessidade de estudos clínicos randomizados para resultados mais confiáveis.

INTERFERON ALFA 2B

COORTE PROSPECTIVA\ *CUBA*

Este artigo traz os resultados de um estudo observacional prospectivo que avaliou os efeitos do Interferon alfa 2b (IFN-α2b) em pacientes infectados com SARS-CoV-2. O IFN-α2b é um fator recombinante com eficácia antiviral demonstrada e perfil de segurança comprovado há 34 anos e é um dos medicamentos utilizados no protocolo cubano para o tratamento da COVID-19. Cabe ressaltar que o primeiro critério para participação no estudo foi o diagnóstico de infecção confirmado pelo exame de RT-PCR. No período de 11 de março a 17 de junho, um total de 2.295 indivíduos foram diagnosticados com infecção por SARS-CoV-2 e foram incluídos nesse estudo observacional, sendo 2.053 (89,5%) adultos e 242 (10,5%) em idade pediátrica. Do total de participantes, 2.165 foram tratados com IFN-α2b e 130 receberam apenas o tratamento preconizado pelo protocolo cubano (lopinavir/ritonavir + cloroquina) sem o IFN-α2b, sendo destes 124 devido a contraindicações e 6 porquê recusaram a assinar o consentimento informado. O tratamento dos pacientes com IFN-α2b foi feito da seguinte forma: Indivíduos < de 50 anos, sem comorbidades e com suspeita de COVID-19, iniciaram o tratamento no dia da internação. Fora prescrita uma combinação de oseltamivir 75 mg, 12/12 h, por 5 dias, azitromicina 500 mg/dia por 3 dias e IFN-α2b, IM, 3.000.000 de UI 3 vezes por semana, durante 4 semanas. Após diagnóstico confirmado de COVID-19, foram introduzidos lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) 500 mg/dia por 30 dias e cloroquina (CQ) 300 mg/dia por 10 dias, e o oseltamivir e a azitromicina foram descontinuados. Pessoas com suspeita de COVID-19, com 50 anos de idade ou mais, com ou sem comorbidades, e indivíduos com menos de 50 anos com comorbidades foram considerados pacientes de alto risco e o tratamento antiviral foi iniciado já na admissão com LPV/RTV + CQ + IFN-α2b. Os indivíduos assintomáticos e que tiveram contato íntimo com os pacientes confirmados iniciaram o tratamento dentro de 48 horas após um RT-PCR positivo confirmando a

infecção por SARS-CoV-2 e receberam LPV/RTV + CQ + IFN-α2b. Para tratar casos pediátricos, todos os medicamentos foram ajustados para idade e peso ou superfície corporal (ie IFN: 100.000 UI/Kg) e utilizam via subcutânea para IFN-α2b. Os resultados deste estudo demonstraram que em 17 de junho, 187 pacientes tratados com IFN e um não tratado com IFN permaneceram hospitalizados em condição estável de saúde, enquanto 2.022 pacientes (88,1%) haviam se recuperado da COVID-19 com alta hospitalar. Dos indivíduos que se recuperaram, a maior proporção que se tornou PCR (-) para SARS-CoV-2 foram os tratados com IFN (1958; 99,0% *vs.* 64; 49,6%, $p = 1{,}0 \times 10^{-5}$). O segundo desfecho avaliado foi a taxa de mortalidade de casos (CFR), definida como o número de mortes confirmadas dividido pelo número de casos confirmados. Uma avaliação clínica, radiológica e virológica revelou que havia mais pacientes não tratados com IFN-α2b que tiveram um resultado desfavorável da doença (ou seja, presença de sintomas clínicos e pulmonares e/ou vírus detectáveis). Desta forma, os achados demonstram que a CFR foi de 0,92% para pacientes tratados com IFN alfa-2b, taxa esta menor que a taxa geral de mortalidade pela COVID-19 no país (3,70%). Durante o curso do tratamento, 180 pacientes (7,8% de todos os casos de COVID-19) foram admitidos na UTI, e o IFN alfa-2b foi retirado para aqueles pacientes que evoluíram para doença grave ou crítica. No entanto, a CFR na presença de síndrome respiratória aguda foi menor nos indivíduos previamente tratados com IFN (10; 47,6% *vs.* 22; 84,6%, $p = 0{,}02$). A CFR relacionada ao IFN foi afetada pelas idades de 61 a 70 anos ($p = 0{,}007$) e de 81 a 90 anos ($p = 2{,}0 \times 10^{-4}$). No entanto, os efeitos do tratamento com IFN permanecem significativos, independentemente do intervalo de idade em comparação com aqueles não tratados com IFN. Embora a CFR relacionada ao IFN tenha sido afetada pelas comorbidades ($p = 1{,}0 \times 10^{-5}$), estas não influenciaram na diferença da CFR entre indivíduos tratados com IFN e aqueles não tratados com IFN ($p = 1{,}0 \times 10^{-5}$). Concluindo, os autores afirmam que independentemente das limitações do estudo, este fornece evidências da eficácia do IFN-α2b como tratamento antiviral para a infecção por SARS-CoV-2 e sugere que o uso deste medicamento nas doses e regime terapêutico empregados pode contribuir para a recuperação de pacientes com COVID-19.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 10 critérios foram atendidos, sendo um critério não aplicável, pois o acompanhamento dos pacientes fora completo, não necessitando que estratégias fossem adotadas para minimizar os impactos de um *follow-up* incompleto. Algumas fragilidades do estudo foram identificadas: os grupos possuem características distintas, entretanto os desfechos foram ajustados por idade, sexo e presença de comorbidades. As análises de dados neste estudo foram limitadas, pois o estudo inclui dados demográficos desequilibrados entre os grupos de tratamento. Ademais, os desfechos finais (alta hospitalar e CFR) permaneceram desconhecidos para um grande número de casos no momento do término do estudo.

IFN-α2B

ESTUDO DE CASO-CONTROLE\ CHINA

Devido à sua ampla atividade antiviral, o interferon (IFN) tem sido avaliado como um potencial agente terapêutico para o tratamento da COVID-19. Este trabalho analisou os efeitos do tratamento da inalação por spray de IFN-α2b na depuração do vírus SARS-CoV-2 em pacientes confirmados com COVID-19, internados no Primeiro Hospital Afiliado da Faculdade de Medicina da Universidade de Zhejiang, em Hangzhou, China, de 19 de janeiro a 19 de fevereiro de 2020. 104 pacientes foram incluídos no estudo e separados em um grupo 68 pessoas tratadas por inalação de IFN-α2b após a admissão no hospital, e um grupo controle com 36 pessoas que não receberam o IFN. O escore de propensão foi utilizado para equilibrar os fatores de confusão. O IFN-α2b spray foi administrado numa dose de 100.000 U 4X/dia por 7 dias. No grupo que recebeu IFN foi observado menos hipertensão (27,9% *vs.* 55,6%, p = 0,006), dispneia (8,8% *vs.* 25,0%, p = 0,025) ou diarreia (4,4% *vs.* 19,4%, p = 0,030). O mesmo grupo teve concentrações mais baixas de albumina e proteína C reativa, e maior nível de sódio. A dosagem de glicocorticoides também foi menor no grupo IFN (mediana, 40 *vs.* 80 mg/d, p = 0,025). Comparado ao grupo controle, o grupo IFN apresentou menos pacientes que precisaram de suporte ventilatório (13,2% *vs.* 33,3%, p = 0,015) e internados em unidade de terapia intensiva (UTI) (16,2% *vs.* 44,4%, p = 0,002). Havia também menos pacientes críticos (7,4% *vs.* 25,0%, p = 0,017) no grupo IFN. Embora complicações durante o processo de admissão tenham sido comparadas entre os grupos, a taxa de alta (85,3% *vs.* 66,7%, p = 0,027) foi maior e o tempo de internação (16 *vs.* 21 d, p = 0,015) foi menor no grupo IFN. Quando outros fatores de confusão não foram considerados, o tempo de eliminação do vírus (10 *vs.* 13 d, p = 0,014) também foi menor no grupo IFN. No entanto, quando a influência de outros fatores foi eliminada usando o escore de propensão, o tempo de depuração do vírus não foi significativamente menor que o do grupo controle (12 *vs.* 15 d, p = 0,206). Os autores concluem que a inalação por spray de IFN-α2b não diminuiu o tempo de depuração do vírus da SARS-CoV-2 em pacientes hospitalizados. Assim, este estudo preliminar não apoiou a hipótese de efeitos benéficos da inalação por spray de IFN-α2b nos resultados clínicos da COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Case Control Studies*, este estudo contempla 3 de 10 critérios. O estudo tem várias limitações, como a incapacidade de mensurar se o spray de IFN-α2b foi administrado na mesma fase da doença em ambos os grupos e em todos os pacientes. Além disso, o desenho do estudo como caso-controle e o método estatístico utilizado para correspondência do score de propensão para diminuir o viés de seleção limita as interpretações dos resultados. Além disso, o pequeno tamanho da amostra pode ter resultado em ausência de significância estatística após a correspondência do escore de propensão. Os autores pontuam que não foi avaliada a melhor dose de IFN a ser aplicada e que o nível sérico de IFN pode ser um candidato para avaliar a eficácia da administração por inalação; no entanto, a farmacodinâmica e a farmacocinética devem ser mais estudadas. Novos ensaios clínicos e randomizados precisam ser conduzidos para conclusões mais precisas.

AGENTES IMUNOSSUPRESSORES (METILPREDNISOLONA E METOTREXATO)

RELATO DE CASO\ *ITÁLIA*

Trata-se de relato de caso de transmissão familiar de SARS-CoV-2 em que uma garota foi infectada enquanto recebia terapia imunossupressora; ela não apresentava nenhum sintoma de doença, porém, mais de 30 dias se passaram antes que ela apresentasse resultados negativos. Seu pai, um funcionário de um hospital de 46 anos, desenvolveu febre, tosse e rinite em 22 de março. Ele testou positivo para SARS-CoV-2 por meio de rt-PCR em 24 de março (dia 1) e foi isolado em casa; testou fracamente positivo 14 dias depois e negativo após 3 semanas. Em 24 de março, sua esposa começou a apresentar sintomas semelhantes à gripe e deu positivo no dia 28 de março (dia 5). Ela acabou tendo um resultado negativo após 1 mês. A menina de 5 anos do casal foi internada, juntamente com sua mãe e seu irmão de 38 dias. A criança apresentou resultado positivo para SARS-CoV-2 em 28 de março (dia 5) e negativa em 16 e 17 de abril (dias 24 a 25). A menina havia sido diagnosticada no início de março com dermatomiosite e colocada em um curso de metilprednisolona em altas doses (25 mg/kg), seguida por afunilamento lento da prednisona e metotrexato em 10 de março. Como recomendado, ela suspendeu temporariamente suas injeções semanais de metotrexato após a comunicação do diagnóstico do pai enquanto continuava a prednisona a 1,5 mg/kg/dia. Ela testou inicialmente negativo em 28 de março (dia 5), fracamente positivo em 1º de abril (dia 9) e positivo em 3 de abril (dia 11) sempre na ausência de sinais ou sintomas da doença. O hemograma completo e a bioquímica era normal, além de um leve aumento das transaminases hepáticas. A proteína C reativa foi negativa e a procalcitonina aumentou levemente. Ela recebeu alta com o irmão 14 dias após a admissão para continuar em isolamento estrito. A negatividade foi alcançada em 4 de maio (dia 42) e confirmada em 5 de maio (dia 43). Ela sempre permaneceu em boas condições clínicas sem sintomas de COVID-19. O metotrexato foi novamente introduzido 20 dias após o teste positivo, enquanto a terapia com esteroides foi gradualmente reduzida, até 1,2 mg/kg/dia no final do período infeccioso. Em resumo, a infecção por SARS-CoV-2 foi resolvida sem sintomas em paciente de 5 anos de idade recebendo terapia imunossupressora. Os autores comentam que os corticosteroides podem não ser necessariamente prejudiciais para pacientes pediátricos com COVID-19 e podem até ser benéficos em casos selecionados.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, todos os critérios foram atendidos. Destaca-se que o relato de caso foi publicado como carta ao editor de revista indexada. Ademais, cabe pontuar que relatos de caso não fornecem evidências robustas para tomada de decisão.

COLCHICINA, TOCILIZUMABE, IMUNOGLOBULINA E CORTICOSTEROIDES

RELATO DE CASO\ *BÉLGICA*

O artigo descreve o relato de caso de uma paciente de 19 anos, que cumpriu todos os critérios de Doença de Kawasaki (DK) típica, além de SRAG, choque e miocardite grave, com confirmação de

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

infecção recente por SARS-CoV-2, sugerida pela detecção de IgG e IgM. Os critérios de síndrome inflamatória multissistêmica relatado em crianças infectadas por SARS-CoV-2 também foram atendidos. Após administração de tocilizumabe houve melhora da PaO2/FiO2, a PCR e a troponina T melhoraram rapidamente, e o comprometimento da função do miocárdio foi resolvida em 48 horas. Dois dias depois foi administrado 1g/kg de imunoglobulinas intravenosas. A angiografia coronária por tomografia computadorizada demonstrou aneurisma da artéria coronária e foram iniciados esteroides em altas doses, resultando em melhora significativa 17 dias depois. A paciente ficou internada entre os dias 17 de abril e 09 de maio, e teve alta por cura. Durante a internação foram administrados também metilprednisolona 60 mg IV dose inicial e 48 mg oral dose até a alta, colchicina 0,5 mg e corticosteroides. Os autores alertaram para possibilidade de DK associada a COVID-19 em adultos jovens, não só em crianças. O caso também sugere que a coadministração de colchicina, tocilizumabe e corticosteroides tiveram efeitos favoráveis na inflamação sistêmica e nas manifestações cardíacas e pulmonares, e puderam controlar o desenvolvimento de aneurisma da artéria coronariana.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 7 dos 8 critérios listados. Não foi informado pelos autores se houve algum efeito adverso com o tratamento instituído.

PLASMA CONVALESCENTE

ARTIGO DE OPINIÃO\ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo de opinião, os autores discutem sobre o uso do plasma convalescente para o tratamento de doenças infecciosas, principalmente da COVID-19. Explicam que esta terapia é utilizada desde o início do século XX e foi associada à redução da mortalidade durante a pandemia de influenza de 1918, SARS de 2003, e de influenza H1N13 em 2009. No entanto, alertam que a maioria dos estudos publicados sobre essas doenças foram séries de casos e comparações retrospectivas de indivíduos tratados e não tratados. Neste mesmo sentido, várias séries de casos não controladas sobre o uso de plasma convalescente em pacientes infectados com SARS CoV-2 sugeriram um possível benefício desta terapia no tratamento da COVID-19. Defendem que a disponibilidade de informações clínicas geradas a partir de ensaios clínicos randomizados é, portanto, de grande importância, uma vez que o mundo permanece sob controle da epidemia de COVID-19, e o plasma convalescente está atualmente em uso em muitos países. Em seguida, os autores discutem sobre as fragilidades do primeiro ensaio clínico randomizado com o plasma convalescente no tratamento da COVID-19, relatado por Li *et al.* (JAMA, 2020). Neste estudo, os resultados não demonstraram benefício estatisticamente significativo na melhora clínica aos 28 dias, ou na mortalidade entre todos os pacientes randomizados e tratados com plasma convalescente. Alertam contudo, que tais achados fornecem um sinal importante de possível efeito benéfico desta terapia no subgrupo de pacientes gravemente enfermos, e sugere que altos títulos de anticorpos contra o SARS-CoV-2 podem ter eficácia antiviral. Segundo os autores, esses resultados do estudo de Li *et al.*, embora preliminares e sujeitos a importantes limitações metodológicas, devem estimular mais ensaios clínicos para estabelecer as

condições ideais para as terapias com anticorpos contra a COVID-19. Sugerem que estudos futuros se concentrem na determinação da eficácia em pacientes menos graves. Informam que, se a eficácia do plasma convalescente for estabelecida em estudos futuros, a proporção de doadores será favorável, porque os indivíduos que se recuperam da COVID-19 podem doar 2 ou 3 unidades de plasma, o que poderia ser usado para tratar mais de uma pessoa com COVID-19. Por fim, concluem que o sucesso terapêutico contra uma doença tão complexa e desafiadora como a COVID-19 provavelmente requer mais de uma modalidade, e os resultados de Li *et al.* fornecem otimismo para o futuro da terapia com anticorpos nesta doença.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6 de 6 critérios foram atendidos. Os autores realizaram uma análise minuciosa das fragilidade metodológicas do primeiro ensaio clínico conduzido com o plasma convalescente na terapia da COVID-19. Apresentaram uma vasta lista de referências sobre o tema, coerentes com as discussões realizadas, e concluíram o texto com opiniões imparciais e pertinentes à luz das evidências científicas atuais.

CORTICOSTEROIDES

ARTIGO DE OPINIÃO\ *GRÉCIA E ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo, os autores revisam os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na COVID-19 e o papel dos corticosteroides no tratamento de pacientes com COVID-19 grave/crítica. Explicam que na fase crítica da doença, três grandes problemas requerem correção: 1) a relativa incapacidade do cortisol endógeno em controlar a inflamação profunda e a instabilidade hemodinâmica que acompanha a doença; 2) danos e disfunções das mitocôndrias; e 3) a insuficiência relativa de vários micronutrientes, como as vitaminas B1 (tiamina), C (ácido ascórbico) e D, envolvidas em vários processos adaptativos do organismo. Informam que essas três situações juntas constituem uma forte ameaça à homeostase. Com base na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença crítica, os autores concluem que o início da terapia com glicocorticoides e, possivelmente, com outros agentes úteis ou potencialmente úteis na COVID-19 grave devem ocorrer precocemente, antes que os mecanismos homeostáticos do organismo atinjam exaustão completa e irreversível. Defendem que as doses de glicocorticoides empregadas devem ser suficientemente altas para saturar os receptores ubíquos de glicocorticoides, de modo que o efeito máximo seja alcançado. Segundo os autores, é questionável se a dexametasona é mais eficaz que outros glicocorticoides sintéticos quando administrada em doses equivalentes, contudo, informam que uma vantagem potencial é a quase completa falta de atividade retentora de sal desse corticosteroide. Em relação ao ácido ascórbico, vitamina D e tiamina, envolvidos nos processos imunes homeostáticos, os autores defendem que é melhor que os pacientes tenham reservas suficientes desses micronutrientes, e informam que essa abordagem de tratamento é incorporada ao protocolo MATH + (metilprednisolona, tiamina, ácido ascórbico, heparina). Por fim, alertam que, apesar de seu papel central na assistência ao restabelecimento do equilíbrio homeostático do organismo, os glicocorticoides exógenos podem

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

causar supressão a longo prazo do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), suprimindo, assim, a produção de cortisol endógeno. Isso significa que a descontinuação da terapia com glicocorticoides deve ser gradual, com redução gradual da dose, para permitir o retorno progressivo do eixo HPA ao normal e impedir a reativação da doença.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6 de 6 critérios foram atendidos. Os autores conduziram uma discussão racional acerca dos mecanismos de ação dos corticosteroides, correlacionando suas ações à correção dos processos fisiopatológicos envolvidos na COVID-19 grave/crítica. Os autores possuem ampla expertise na área discutida e apresentaram referências coerentes com as opiniões emitidas. Alerta-se, contudo, que tais opiniões carecem de evidências científicas robustas, portanto, recomenda-se cautela na interpretação de tais opiniões.

IMUNOGLOBULINA

REVISÃO NARRATIVA\ *CHINA*

Trata-se de uma revisão narrativa que busca esclarecer os mecanismos imunomoduladores da terapia com imunoglobulina intravenosa (IVIg) e fornecer informações sobre o tratamento imunomodulador de pacientes com COVID-19 grave. Um estudo retrospectivo (n = 58) na China incluiu pacientes graves e críticos com COVID-19 que receberam terapia com IVIg após a admissão. A terapia com IVIg foi administrada na dose de 20 g por dia e 23 de 58 (39,6%) pacientes morreram em 28 dias. Em análise retrospectiva, os pacientes foram divididos em dois grupos, com base no fato de terem recebido a administração de IVIg dentro ou após 48 horas da admissão na unidade de terapia intensiva (UTI). Os resultados mostraram que a aplicação de IVIg dentro de 48 horas após a internação na UTI reduziu a necessidade de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI e melhorou sobrevida em 28 dias. A mortalidade em 28 dias nos dois grupos (IVIg dentro ou após 48 h) foi de 23,3% (dentro de 48 h) e 57,1% (após 48h), indicando que o início precoce da terapia com altas doses de IVIg pode ser benéfico para pacientes graves COVID-19. Por outro lado, em outro estudo, não houve efeitos significativos da terapia com IVIg na sobrevida de pacientes graves com COVID-19 que desenvolveram síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Neste caso, os efeitos insuficientes da terapia com IVIg podem ter ocorrido devido ao momento de administração e dosagem. Outro estudo avaliou o efeito de uma terapia combinada de alta dose de IVIg (20 g/d) e corticosteroide (160 mg/d) e conseguiu reverter a condição de piora de pacientes graves com COVID-19 que anteriormente haviam falhado em baixa dose de IVIg (10 g/d) e tratamento com corticosteroides. Porém, como este estudo investigou uma terapia combinada, não é possível estimar o efeito exato de altas doses de IVIg nesse grupo de pacientes. A administração da terapia com IVIg (25 g/d por 5 dias) no momento do início do desconforto respiratório de pacientes graves com COVID-19 pode melhorar o prognóstico. Nota-se que apenas um dos três pacientes recebeu corticosteroides, e essas observações sugerem que a terapia com altas doses de IVIg pode ser o principal contribuinte para a recuperação bem-sucedida de quadro clínicos ruins. Atualmente, os ensaios clínicos randomizados em andamento de terapia

com altas doses de IVIg em pacientes graves com COVID-19 estão avaliando o benefício do IVIg em comparação com o tratamento padrão (NCT04261426 e NCT04350580) e poderão fornecer mais informações sobre os efeitos clínicos da terapia com IVIg na COVID-19. Diante do exposto, os autores concluem que as evidências de altas doses de IVIg no tratamento da infecção por SARS-CoV-2 ainda são limitadas, sendo necessárias mais pesquisas. No entanto, essas inferências podem fornecer informações relevantes e úteis para o enfrentamento da COVID-19.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. Trata-se de uma revisão sobre os mecanismos de ação de imunoglobulina, que fornece informações sobre estudos com tratamento imunomodulador para SARS, MERS, Influenza e COVID-19. Os autores não relatam como, onde e quais foram os critérios de inclusão dos estudos que fizeram parte dessa revisão.

REFERÊNCIAS

1. Mansourabadi AH, Sadeghalvad M, Hamid-Reza Mohammadi-Motlagh HR, Rezaei N. **The immune system as a target for therapy of SARS-CoV-2: A systematic review of the current immunotherapies for COVID-19.** Life Sciences. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118185
2. Pei L, Zhang S, Huang L *et al.* **Antiviral agents, glucocorticoids, antibiotics, and intravenous immunoglobulin usage in 1142 patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis.** Polish archives of Internal Medicine. DOI: 10.20452/pamw.15543
3. Davido B, Boussaid G, Vaugier I, Lansaman T, Bouchand F, Lawrence C, *et al.* **Impact of medical care including anti-infective agents use on the prognosis of COVID-19 hospitalized patients over time.** International Journal of Antimicrobial Agents. 2 de agosto de 2020;106129.
4. Hu F, Yin G, *et al.* **Corticosteroid, oseltamivir, and delayed admission are independent risk factors for prolonged viral shedding in patients with Coronavirus Disease 2019, 2020.** The Clinical Respiratory Journal, https://doi.org/10.1111/crj.13243
5. Pereda R, González D, Rivero HB *et al.* **Therapeutic effectiveness of interferon alpha 2b treatment for COVID-19 patient recovery.** medRxiv preprint (2020). https://doi.org/10.1101/2020.07.28.20157974
6. Hao S, Yan, R *et al.* **Interferon-α2b spray inhalation did not shorten vírus shedding time of SARS-CoV-2 in hospitalized patients: a preliminary matched case-control study, 2020.** Journal of Zhejiang University-SCIENCE B, 21(8):628-636, https://doi.org/10.1631/jzus.B2000211
7. Canarutto D, Del Barba P, Di Frenna M, Del Tedesco F, Pajno R, Guarneri MP, *et al.* **Prolonged asymptomatic SARS-CoV-2 infection in a child receiving immunosuppressive therapy.** Pediatr Pulmonol [Internet]. 2020 Jul 31;n/a(n/a). Available from: https://doi.org/10.1002/ppul.24983
8. Cogan E, Foulon P, Cappeliez O, Dolle N, Vanfraechem G, De Backer D. **Multisystem Inflammatory Syndrome With Complete Kawasaki Disease Features Associated With SARS-CoV-2 Infection in a Young Adult.** A Case Report. Frontiers in Medicine. 2020;7:428. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00428
9. Casadevall A, Joyner M J, Pirofski L-A. **A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19—Potentially Hopeful Signals.** JAMA. doi:10.1001/jama.2020.10218
10. Chrousos G P, Meduri G U. **Critical COVID-19 disease, homeostasis, and the "surprise" of effective glucocorticoid therapy, Clinical Immunology (2019), https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108550**
11. Liu X, Cao W, Li T. **High-Dose Intravenous Immunoglobulins in the Treatment of Severe Acute Viral Pneumonia: The Known Mechanisms and Clinical Effects.** Front Immunol. 2020;11. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01660
12. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 87: busca realizada em 5 de agosto de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04500418/ Alemanha	Antiviral	Cenicriviroc (CVC)	Placebo	Ainda não recrutando	05/08/2020	Charite University, Berlin, Germany; Allergan
2	NCT04500132/ República da Coreia	Droga investigacional	EC-18	Placebo	Recrutando	05/08/2020	Enzychem Lifesciences Corporation
3	NCT04500067/Ucrânia	Imunoterapia	Imunoglobulina humana	Tratamento padrão	Recrutando	05/08/2020	Biopharma Plasma LLC
4	NCT04498936/Egito	Antiviral; Antiparasitário	Sofosbuvir + Ledipasvir; Nitazoxanida	Tratamento padrão	Recrutando	05/08/2020	Assiut University; Helwan University
5	NCT04499313/ Bangladesh	Corticosteróide	Dexametasona	Metilprednisolona	Recrutando	05/08/2020	Chattogram General Hospital; Health Science Center of Xi,Äôan Jiaotong University
6	NCT04499677/Reino Unido	Antiviral	Favipiravir; Lopinavir/ Ritonavir;	Favipiravir Placebo Lopinavir/Ritonavir Placebo	Ainda não recrutando	05/08/2020	University College, London; LifeArc

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136
PÁTRIA AMADA BRASIL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás- IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study- The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study- Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro- IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul- UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda- EPP/SP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará- PROPESQ/UFC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.